

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin  
Direktor: Professor Dr. R. Schröder

---

# Thyreotropin-Releasing-Hormon- (TRH-) Test bei Patienten mit chronischer Nieren- insuffizienz und Lebercirrhose

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Bernhild Wölke geb. Krimphove  
Münster/Westfalen

1976





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41549013\\_0062](https://archive.org/details/IA41549013_0062)



Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin  
Direktor: Professor Dr. R. Schröder

---

# Thyreotropin-Releasing-Hormon- (TRH-) Test bei Patienten mit chronischer Nieren- insuffizienz und Lebercirrhose

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Bernhild Wölke geb. Krimphove  
Münster/Westfalen

Referent: Professor Dr. H. Schleusener

Korreferent: Professor Dr. P. Freyschmidt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. 11. 76

# Inhaltsverzeichnis

=====

|                                                                                   | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                                                        | 1     |
| Material und Methodik                                                             | 5     |
| A Untersuchungsmaterial                                                           |       |
| B Methodik                                                                        |       |
| 1. Radioimmunologische TSH-Bestimmung                                             |       |
| 2. Direkte radioimmunologische Bestimmung von Trijodthyronin im Serum             |       |
| 3. Bestimmung des Thyroxins im Serum durch kompetitive Proteinbindungsanalyse     |       |
| 4. Bestimmung der freien Serumbindungs-kapazität für Trijodthyronin               |       |
| 5. Auswertung der Daten                                                           |       |
| Ergebnisse                                                                        | 12    |
| A Ergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz                                 |       |
| B Ergebnisse bei Patienten mit Lebercirrhose                                      |       |
| C Vergleich des TRH-Testes bei Patienten mit Lebercirrhose und Niereninsuffizienz |       |
| Diskussion                                                                        | 24    |
| Zusammenfassung                                                                   | 32    |
| Literaturverzeichnis                                                              | 33    |



## Einleitung

Die Steuerung der Schilddrüsenfunktion erfolgt innerhalb des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Thyreidea.

Die Schilddrüse kann ihre Aufgabe, Thyroxin und Trijodthyronin zu synthetisieren und zu sezernieren, nur dann ausreichend erfüllen, wenn sie durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens (TSH) stimuliert wird. TSH ist ein aus zwei Ketten bestehendes Proteohormon mit einem ungefähren Molekulargewicht von 28000 bis 30000 (1) und führt nach Bindung an spezifische Rezeptoren in der Schilddrüsenzellmembran zu einer Aktivierung des Adenyl-cyclase-cyclic-AMP-Systems. Die Aktivierung des Adenyl-cyclase-cyclic-AMP-Systems wiederum führt letzten Endes zu einer vermehrten Synthese und Sekretion von Thyroxin und Trijodthyronin.

Die Diskussion, ob das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens auch über eine Aktivierung anderer zyklischer Nucleotide (z.B. GMP) den intrazellulären Stoffwechsel der Schilddrüsenzelle beeinflusst, ist noch nicht abgeschlossen (2).

Die Steuerung der TSH-Synthese und Sekretion durch spezifische Hypophysenvorderlappenzellen wird durch die antagonistische Wirkung des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) auf der einen Seite (3) und des Thyroxins und/oder Trijodthyronins auf der anderen Seite bestimmt (4, 5).

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon ist ein Tripeptid (L-Pyroglutamyl-L-Histidyl-L-Prolinamid) mit einem Molekulargewicht von 362,4 (6). TRH wird in bestimmten Kerngebieten des Hypothalamus synthetisiert (7) und, reguliert durch positiv noradrenerge und negativ serotoninerge Einflüsse (8), in ein portales Gefäßsystem sezerniert, welches den basalen Hypothalamus über den Hypophysenstiel u.a. mit den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens verbindet.

Die Reinigung von TRH erfolgte durch Guillemin et al. (9) sowie durch Schally et al. (10) aus der Eminentia media des Hypothalamus. 1970 gelang auch Gilessen et al. die Synthese des Hormons (11).

Die antagonistische Wirkung von Thyreotropin-Releasing-Hormon und Schilddrüsenhormonen auf die TSH-Synthese und Sekretion durch direkten Angriffspunkt in der Hypophysenvorderlappenzelle ist eine der wichtigsten Regulationsmechanismen der Schilddrüsenfunktion; andere Regulationsmechanismen wie z.B. eine regulierende Wirkung der Schilddrüsenhormone durch direkte Angriffspunkte in den TRH-Zentren im Hypothalamus oder auf das Adenyl-cyclase-cyclic-AMP-System in der Schilddrüse selbst sind durch experimentelle Befunde entweder unwahrscheinlich oder noch nicht sicher belegt.

Der dosisabhängige Antagonismus von Thyreotropin-Releasing-Hormon und Schilddrüsenhormonen bildet die Grundlage des heute in vielen Schilddrüsenzentren als Routinemethode eingeführten Thyreotropin-Releasing-Hormon-Testes: Die Injektion von standardisierten Mengen von TRH (meistens in einer Dosierung von 200-400 µg pro Person) führt bei Normalpersonen innerhalb weniger Minuten zu einem meßbaren Anstieg der TSH-Konzentration im Serum. Dieser Anstieg erreicht sein Maximum meistens nach 20-40 Minuten. Das Ausmaß ist u.a. abhängig von Geschlecht und Alter des Patienten (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion kommt es infolge der erhöhten Thyroxin- oder Trijodthyronin-Konzentration einer Hypophysenvorderlappenzelle zu keinem meßbaren Anstieg der TSH-Konzentration im Serum nach Injektion von TRH (sog. TRH-Test). Umgekehrt sind bei Patienten mit primärer Schilddrüsenunterfunktion erhöhte basale TSH-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Nach TRH-Injektion erfolgt eine weitere deutliche Steigerung des TSH-Spiegels im Serum (18, 19, 20).

Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test kann heute als feinsten Indikator der Schilddrüsenfunktion gelten. Sein entscheidender theoretischer und praktischer Vorteil liegt darin, daß hierbei nicht nur Hormonkonzentrationen gemessen werden, sondern daß mit diesem Test die Wirkung der Schilddrüsenhormone an einer Körperzelle, nämlich der Hypophysenvorderlappenzelle überprüft werden kann. Da nur der freie Anteil der Schilddrüsenhormone nach Eintritt in die Zelle sich an die spezifischen Rezeptoren am Zellkern binden kann, stellt der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test praktisch eine indirekte Messung der freien Schilddrüsenhormonkonzentration dar.

Die Inaktivierung von TSH erfolgt durch Proteasen, da seine Wirkung von freien Aminogruppen und Disulfidverbindungen abhängig ist. Die Elimination erfolgt in Niere und Leber.

Beim TRH-Abbau nehmen Redding und Schally an, daß TRH sowohl im Plasma als auch im Gewebe inaktiviert wird. Diese Inaktivierung schreiben sie der Anwesenheit bestimmter Enzyme zu (21, 22). Da Nieren- und Lebergewebe radioaktives TRH besonders stark akkumulieren, werden sie als Hauptort für die Inaktivierung und Entfernung von TRH aus der peripheren Zirkulation angesehen. Dupont und Mitarbeiter (23) vermuten auf Grund der viel geringeren TRH-Radioaktivität in der Leber im Gegensatz zur Niere, daß die Leber an zweiter Stelle der Elimination von TRH aus dem Blutstrom steht. Leppaluoto und Mitarbeiter (24) sowie Verkunnen et al. (25) stellen eine enorm schnelle Exkretion von radioaktivem TRH im Urin fest und führen sie auf die Unfähigkeit der Niere, TRH zu reabsorbieren, zurück.

Anhand dieser Befunde, die zum größten Teil tierexperimentell erhoben wurden, kann vermutet werden, daß das Ergebnis des Thyreotropin-Releasing-Hormon-Testes bei Patienten mit

schweren Leber- und Nierenkrankheiten von dem der Normalpersonen differieren muß. Aus diesem Grund führen wir in dieser Dissertationsarbeit mit Hilfe des TRH-Stimulationstestes Untersuchungen über die Normabweichungen der TSH-Werte bei Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen durch. Das Resultat dieser Untersuchungen wird mit den von Wenzel et al. (12) aufgestellten Ergebnissen eines Normkollektives verglichen, bei dem 78 Normalpersonen beiderlei Geschlechts einer TSH-Messung im Serum nach dem TRH-Stimulationstest unterworfen wurden.

## Material und Methodik

### A. Untersuchungsmaterial

Untersucht wurden 13 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Parameter: stark erhöhtes Kreatinin - durchschnittlich 76,1 mg/l, Norm: 5,6-12,5 mg/l; erhöhter Harnstoff - durchschnittlich 1,14 g/l, Norm: 0,14-0,46 g/l; Eiweißausscheidung im Urin, Elektrophorese) und 15 Patienten mit Lebercirrhose (Parameter: durch Biopsie histologisch gesicherte Lebercirrhose; alkalische Phosphatase - durchschnittlich 321 IE/l, Norm: 52-169 IE/l; gesamtes Bilirubin, Transaminasen, Elektrophorese, Quick-Wert). Bei beiden Patientengruppen wurde eine Cortisongabe überprüft, da Cortison zu einer Hemmung der TSH-Sekretion führen kann (Tabelle 1 und 2).

Im Rahmen des Thyreotropin-Releasing-Hormon-Testes wurden je 80 ml Venenblut zur TSH-Bestimmung im Serum entnommen, davon 10 ml als O-Wert unmittelbar vor TRH-Injektion und je 10 ml nach i.v. Injektion von 400 µg TRH nach 10 Min., 20 Min., 30 Min., 40 Min., 60 Min., 80 Min. und 120 Min.. Die alters- und geschlechtsspezifischen Normalwerte sind in Abbildung 1 dargestellt.

Ferner wurden mit dem O-Min.-Wert 10 ml Venenblut zur radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin im Serum abgenommen. Das Blut der einzelnen Patienten wurde zentrifugiert, das Serum abpipettiert und eingefroren, um bei genügender Patientenzahl die radioimmunologische TSH-, bzw. Trijodthyroninbestimmung aller Proben innerhalb eines Inkubationsansatzes für das betreffende Hormon durchzuführen.

Ferner wurden noch vor der TRH-Injektion je 10 ml Venenblut abgenommen zur T3- Hamolsky und T4-Bestimmung. Diese beiden Untersuchungen erfolgten noch am gleichen Tag im Labor.

## B. Methodik

### 1. Radioimmunologische TSH-Bestimmung

Die radioimmunologische TSH-Bestimmung beruht in den Grundzügen auf der von Odell, Wilber und Paul (26) sowie von Utiger (27) beschriebenen Methodik. Modifikationen dieses Verfahrens und seine Standardisierung zur Routineanwendung werden in der Dissertation von Bogner (28) ausführlich behandelt.

Das für den Radioimmunoassay benutzte Antiserum gegen menschliches Thyreotropin (HTSH) und das zur Markierung mit radioaktivem Jod verwendete hochgereinigte HTSH wurde vom National Institute of Health (NIH), Bethesda, USA, zur Verfügung gestellt. Als Standard diente das Human Pituitary Thyrotrophic Hormone (TSH) 68/38 des National Institute for Medical Research (NIMR), London, England. Die Inkubation der Reaktionspartner erfolgte in 0,01 mol Phosphatpuffer (pH 7,8) mit 0,9% NaCl, 0,1% Rinderserumalbumin und 0,1% Natriumazid.

Nach einer 24-stündigen Präinkubation der Serum-, bzw. Standard-HTSH-Proben mit dem Antikörper wurde markiertes Hormon hinzugefügt. Die Hormonmarkierung erfolgte mit Jod 125 nach der Methode von Greenwood, Hunter und Glover (29). Bis zur Einstellung eines Gleichgewichtes benötigte der Reaktionsansatz weitere 3-4 Tage. Die danach notwendige Trennung des freien vom antikörpergebundenen Hormons wurde mit Hilfe der Doppelantikörper-Technik (Hales und Randle (30), Morgan und Lazarow (31)) durchgeführt.

Das Gemisch wurde zentrifugiert; die Trennung von Überstand und Präzipitat erfolgte durch Absaugen. Die im Präzipitat vorliegende Radioaktivität wurde in einem automatischen Probenwechsler mit NaJ-Scintillationskristall als Detektor gemessen. Nach Erstellen der obligaten Standardkurve wurden die Ergebnisse graphisch aus dieser abgelesen.

Die TSH-Aktivität aller von einer Versuchsperson stammenden Proben wurde in einem Versuchsansatz bestimmt.

## 2. Direkte radioimmunologische Bestimmung von Trijodthyronin im Serum

Die Methodik der radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin im Serum wurde in einer Veröffentlichung von H.Meinhold und K.H.Wenzel (32) ausführlich behandelt.

Das für den Radioimmunoassay benötigte T3-spezifische Antiserum wurde durch Immunisierung von Kaninchen mit T3-Rinderserum-albumin-Konjugat gewonnen. Durch Herstellung dieses immunogenen Hormon-Protein-Konjugates gelang es, den nicht immunogenen Charakter von T3 zu beseitigen und es in die Lage zu versetzen, Antikörper gegen sich zu induzieren.

Die radioimmunologische Bestimmung der Schilddrüsenhormone direkt im Serum, d.h. ohne vorherige Serumextraktion, wird dadurch erschwert, daß Trijodthyronin und Thyroxin im Serum an Transportproteine (TBG, Präalbumin, Albumin) gebunden vorliegen und damit ohne Blockierung dieser Bindung für eine Reaktion mit dem Antikörper nicht verfügbar sind. Im angewandten radioimmunologischen Verfahren wurde die Bindung an die schilddrüsenhormonbindenden Serumproteine durch Inkubation in Barbitallpuffer unter Zusatz von 8-Anilidonaphthalin-1-sulfonsäure inhibiert.

Sämtliche Verdünnungen der für die Reaktion eingesetzten Reagenzien erfolgten in Barbitallpuffern. Zur Erstellung der Standardkurve wurde T3-freies Serum in gleichen Volumina wie bei Messung der Seren mit unbekannter Hormonkonzentration zugesetzt.

Für die radioimmunologische Reaktion wurden Serumproben, bzw. unmarkiertes T3 für die Standardkurve, mit  $^{125}\text{J}$  markiertem T3 (Liothyronin- $^{125}\text{J}$  von Mallinckrodt, Frankfurt/Main und  $^{125}\text{J}$ -Thybon Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main) und verdünntem Antiserum 20 Stunden bei  $4^{\circ}\text{C}$  inkubiert. Die Präzipitation

des antikörpergebundenen Hormons erfolgte mit Hilfe der Doppelantikörpertechnik. Hierzu wurde nach Zugabe von Antikaninchen-IgG-Serum nochmals etwa 18 Stunden bei 4° C inkubiert. Durch Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes erfolgte die Isolierung des präzipitierten Doppelantikörperkomplexes. Das Präzipitat gelangte zur Radioaktivitätsmessung und die Ergebnisse wurden nach Erstellung der obligaten Standardkurve aus dieser abgelesen.

Die Normalwerte liegen im Bereich von 0,68 - 1,9 ng/ml; bei alten Menschen liegen die oberen Normwerte etwas niedriger.

### 3. Bestimmung des Thyroxins im Serum durch kompetitive Proteinbindungsanalyse (oder konkurrierende Eiweißbindungsanalyse)

Die Bestimmung erfolgte mit dem T4-Diagnostik-Satz Tetrasorb-125 der Firma Abbott.

Der T4-Test, ein in-vitro-Verfahren, dient zur Bestimmung des Gesamtthyroxins im Serum, das sich aus der freien nicht eiweißgebundenen Fraktion und der eiweißgebundenen Fraktion des Schilddrüsenhormons zusammensetzt. Er stützt sich auf die Konkurrenz zwischen Thyroxin und Tracer-125 J-Thyroxin um die Bindungsplätze des Thyroxin bindenden Globulins (TBG) und läuft unter dem Begriff "konkurrierende Eiweißbindungsanalyse".

Man extrahiert 1 ml Patientenserum mit Äthylalkohol, um Thyroxin vom TBG und anderen Serumtransportproteinen zu trennen, und löst nach Verdunstung des Äthanolextraktes den Rückstand in der Testlösung von 125 J-Thyroxin bindendem Globulin (125 J-TBG). Das Thyroxin der Untersuchungsprobe konkurriert um TBG-Bindungsstelle. Es wird durch diejenige Menge 125 J-Thyroxin bestimmt, die es an den Bindungsstellen in der 125 J-TBG-Lösung freisetzt. Die Menge 125 J-Thyroxin, die von den Bindungsstellen freigesetzt wird, ist der Menge des um die Bindungsstellen konkurrierenden Thyroxins direkt proportional. Man wartet also, bis das Gleichgewicht zwischen 125 J-Thyroxin und Serumthyroxin erreicht ist und trennt dann das ungebundene 125 J-Thyroxin vom TBG-gebundenen durch das von der Firma Abbott entwickelte Tetrasorb-Kunsthartzschwamm-Verfahren, wobei ungebundenes 125 J-Thyroxin schnell und quantitativ an den Kunsthartzschwamm angelagert wird, TBG-gebundenes jedoch nicht.

Durch Zugabe bekannter Mengen unmarkierten Thyroxins wird eine Eichkurve hergestellt, mit der, durch Vergleich der prozentualen Aufnahme des Kunsthartzschwammes, der Thyroxingehalt des Patientenserums errechnet wird.

Die Normwerte liegen im Bereich von 5,3-14,5 µg Thyroxin/100 ml Serum.

#### 4. Bestimmung der freien Serumbindungskapazität für Trijodthyronin (Hamolsky-Test)

Die Bestimmung erfolgte mit dem Thyropac-3-Kit der Firma Amersham Buchler.

Beim Hamolsky-Test, einem in-vitro-Verfahren, wird die Bindungskapazität der Serumproteine für Trijodthyronin bestimmt. Ihre Affinität zu T<sub>4</sub> ist besonders groß, zu T<sub>3</sub> jedoch schwächer, so daß bei starker Sättigung der Proteinrezeptoren durch T<sub>4</sub> T<sub>3</sub> in großem Umfang an sekundären Haftstellen, in diesem Fall Adsorptionsmittelgranulat, gebunden wird. Die Bindungskapazität des Serums gegenüber markiertem Trijodthyronin ist also ein Gradmesser für den Sättigungsgrad der Serumproteine mit endogenem T<sub>4</sub> und stellt so ein indirektes Maß für die Aktivität der Schilddrüse dar.

Im Versuch wurden 0,1 ml Patientenserum in ein Testfläschchen mit Trijodthyronin (125 J), Pufferlösung und Adsorptionsgranulat pipettiert und auf dem Rotator mehr als 10 Minuten durchmischt. Nach Absetzen des Granulats wurde vom Überstand 1,0 ml im Szintillationszähler gemessen. Ein Standardserum lief mit.

Der Thyropac-3-Wert wurde nach folgender Formel berechnet:  
 Thyropac-3-Wert des unbekannten Serums = Zählrate des unbekannten Serums / Zählrate des Standardserums mal Thyropac-3-Wert des Standardserums.

Die Normwerte liegen im Bereich von 92-122.

Die Bestimmung der freien Serumbindungskapazität für Schilddrüsenhormone erfolgte routinemäßig in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

## 5. Auswertung der Daten

Die TSH-Resultate aus dem TRH-Stimulationstest wurden mit den von Wenzel et al. (12) aufgestellten Ergebnissen eines Normkollektivs verglichen, bei dem 78 Normalpersonen beiderlei Geschlechts einer TSH-Messung im Serum nach TRH-Stimulationstest unterworfen wurden.

Der direkten radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin im Serum liegt die von Meinhold und Wenzel (32) gemachte Veröffentlichung über diese Methodik zu Grunde, auf die sich die Normalwerte beziehen.

Die Bestimmungen des Thyroxins im Serum und der freien Serumbindungskapazität für Trijodthyronin (Hamolsky-Test) erfolgten routinemäßig mit dem von der Firma Abbott gelieferten T4 Diagnostik-Satz Tetra-Sorb 125 und mit dem Thyropac-3-Kit der Firma Amersham Buchler. Für diese Methoden liegen Normalwerte vor.

Wegen der relativ geringen Fallzahl wurde auf eine Signifikanzberechnung verzichtet und nur Mittelwerte und Standardabweichungen miteinander verglichen.

## Ergebnisse

Als Ausgangspunkt dieser Arbeit dienen die von Wenzel et al. im TRH-Stimulationstest gewonnenen Ergebnisse bei einem Normkollektiv (Abbildung 1a und 1b).

### A Ergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Die individuelle TSH-Antwort auf TRH-Injektion bei 12 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz illustriert Abbildung 2: Die vor der TRH-Injektion gewonnenen TSH-Basalwerte befinden sich bei allen 9 Nierenpatienten im Normalbereich. Nach TRH-Injektion zeichnet sich bei diesen Kranken die Tendenz zu einem verzögerten TSH-Anstieg im Serum ab, und ebenfalls ein deutlich verzögerter TSH-Abfall, als dessen Ausdruck das 120:20 Minutenverhältnis gegenüber dem Normwert deutlich erhöht ist (Tabelle 3). Der Mittelwert  $\Delta$ TSH-Max. zeigt die Tendenz, unter dem Normwert zu liegen (Tabelle 3).

4 Niereninsuffiziente weisen keine verwertbaren Meßwerte auf (negativer TRH-Test). 2 dieser 4 Patienten wurden zur Testzeit schon mehrere Wochen lang mit Cortison behandelt, welches bekanntlich die TSH-Sekretion supprimiert.

Die Schilddrüsenlaborwerte bei chronisch Niereninsuffizienten werden in Tabelle 4 wiedergegeben:

Bei 8 Nierenkranken halten sich die Hamolsky-Werte im Normbereich, bei 5 Patienten sind sie leicht erniedrigt. Die T<sub>4</sub>-Werte halten sich bei 12 Niereninsuffizienten im Normbereich, bei 1 Patienten ist der T<sub>4</sub>-Wert stark erhöht. Die 3 vorhandenen Werte des T<sub>3</sub>-RIA ergeben 1 normalen Wert und 2 deutlich erniedrigte Werte; die 3 Ergebnisse lassen jedoch keine allgemeine Aussage zu.

Die klinischen Daten der 13 untersuchten niereninsuffizienten Patienten werden in Tabelle 1 wiedergegeben:

Bei allen 13 Niereninsuffizienten sind sowohl die Serum-Kreatininwerte als auch die Harnstoffwerte stark erhöht, zur Proteinurie kommt es in 5 von 13 Fällen.

Die Elektrophorese zeigt bei den  $\beta$ -Werten eine allgemeine leichte Erniedrigung, sonst ist die relative Verteilung unauffällig. Das Gesamtprotein weist bei 9 Nierenpatienten eine Erniedrigung auf, die restlichen Werte liegen im Normbereich. Die alkalische Phosphatase ist nur in 1 Fall deutlich erhöht und geht mit einem ausgeprägten GOT-Anstieg einher, so daß hier zusätzlich ein Leberschaden vorliegen mag. Bei allen anderen Patienten liegen die GOT-Werte im Normbereich, 2 alkalische Phosphatasewerte sind leicht erhöht.

### B Ergebnisse bei Patienten mit Lebercirrhose

Die individuelle TSH-Antwort auf TRH-Injektion bei 15 Patienten mit Lebercirrhose illustriert Abbildung 3:

Die vor der TRH-Injektion gewonnenen TSH-Basalwerte liegen bei allen 15 Patienten im Normbereich. Die Lebercirrhotiker zeigen nur eine sehr geringe Tendenz zu einem verzögerten TSH-Anstieg nach TRH-Injektion, jedoch kommt es bei ihnen zu einem deutlich verzögerten TSH-Abfall, als dessen Ausdruck das 120:20 Minuten-verhältnis gegenüber dem Normwert erhöht ist (Tabelle 3). Der Mittelwert  $\Delta$  TSH-Max. zeigt die Tendenz, unter dem Normalwert zu bleiben. (Tabelle 3).

Die Schilddrüsenlaborwerte bei Lebercirrhotikern werden in Tabelle 5 wiedergegeben:

Bei 11 Leberinsuffizienten halten sich die Hamolsky-Werte im Normbereich, bei 4 Patienten sind sie leicht erniedrigt.

Die T<sub>4</sub>-Werte halten sich bei allen 15 leberkranken Patienten im Normalbereich.

Bei 10 Patienten sind die T<sub>3</sub>-RIA-Werte zum Teil stark erniedrigt, bei 4 Patienten liegen die T<sub>3</sub>-Werte im Normbereich, 1 Wert wurde nicht gemessen.

Die klinischen Daten der 15 untersuchten Patienten werden in Tabelle 2 dargestellt; die Diagnose wurde bei allen diesen Patienten laparoskopisch bzw. histologisch gesichert.

In der Elektrophorese finden sich mit zwei Ausnahmen deutlich erniedrigte Albumine, während die  $\gamma$ -Werte bis auf drei alle erhöht sind. Die restliche relative Verteilung der Elektrophorese ist unauffällig. Das Gesamtprotein bewegt sich bis auf 3 erniedrigte Werte im Normbereich. Die Quick-Werte liegen bis auf 4 Werte im pathologisch erniedrigten Bereich. Die alkalische Phosphatase ist bis auf 3 Werte bei den Lebercirrhotikern stark erhöht. Die GOT liegt bis auf 3 Werte im pathologisch erhöhten Bereich. Das gesamte Bilirubin ist bis auf 2 Ausnahmen stark erhöht. Unter den 15 Patienten findet sich keiner, bei dem diese letzten 3 Werte alle im Normbereich liegen. Die GPT dagegen fällt nur in 2 Fällen pathologisch aus. Die Serumkreatininwerte befinden sich bis auf 2 Werte im Normbereich. Diese beiden Patienten zeigen jedoch keinen erhöhten Harnstoff und keine Proteinurie.

#### C Vergleich des TRH-Testes bei Patienten mit Lebercirrhose und Niereninsuffizienz

Die TSH-Mittelwerte mit den  $\pm$  Standardabweichungen beim TRH-Stimulationstest bei lebercirrhotischen und niereninsuffizienten Patienten illustriert Abbildung 4:

Die basalen TSH-Mittelwerte liegen bei beiden Patientengruppen im Normalbereich. Der Mittelwert  $\Delta$ TSH-Max. tendiert in beiden Fällen dazu, unter dem Normalwert zu bleiben, wobei die Mittelwerte für die Nierenpatienten im allgemeinen niedriger liegen als die der Lebercirrhotiker. Ein verzögerter TSH-Anstieg ist bei beiden Gruppen nur sehr begrenzt festzustellen, wobei sich besonders die Leberpatienten dem Normwert angleichen. Der verzögerte TSH-Abfall zeigt sich bei beiden Mittelwertskurven, ist jedoch bei den Lebercirrhotikern besonders ausgeprägt. Beide Patientenkollektive weisen in den Standardabweichungen große Schwankungen auf, die jedoch auch beim Normalkollektiv registriert werden.

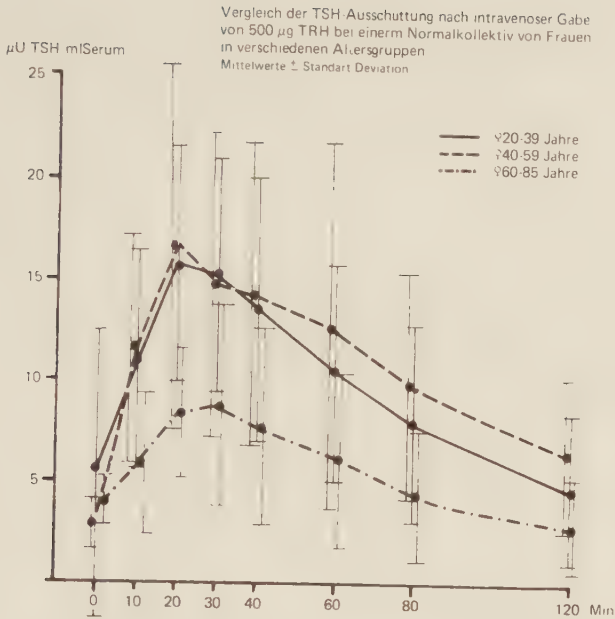


Abbildung 1 a

Vergleich der TSH-Ausschüttung nach intravenöser Gabe von 500  $\mu$ g TRH bei einem Normalkollektiv von Männern in verschiedenen Altersgruppen.  
Mittelwerte  $\pm$  Standard-Deviation

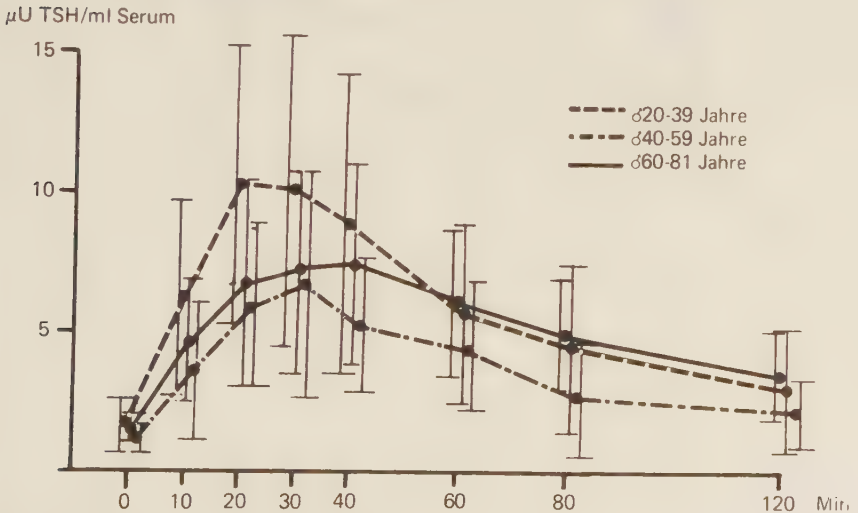


Abbildung 1 b

TSH-Ausschüttung nach intravenöser Gabe von  
400  $\mu\text{g}$  TRH bei 11 niereninsuffizienten Patienten.

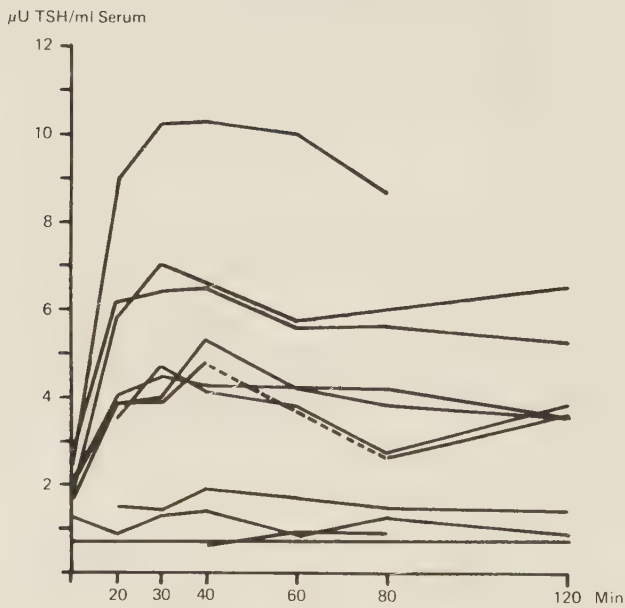


Abbildung 2

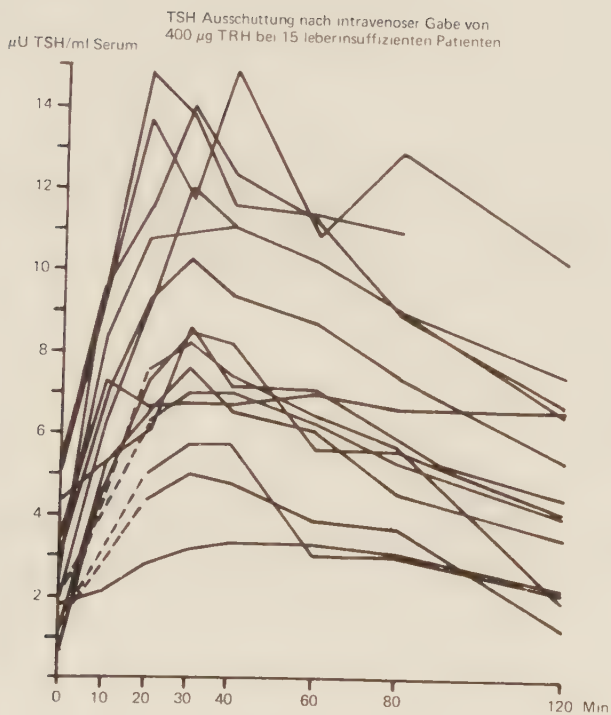


Abbildung 3

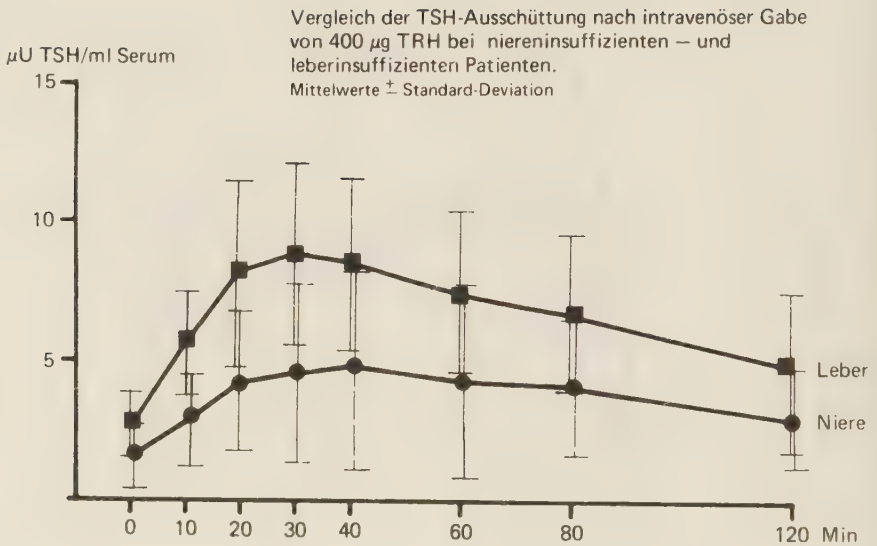


Abbildung 4

Tabelle 1

Klinische Daten der Patienten mit chronischer Nierenunfizienz

| N a m e      | Alter<br>Ge-<br>schlecht | Corrison-<br>gabe | Serum-<br>Kreatinin<br>mg/l<br>(5,6-12,5) | Harnstoff<br>g/l<br>(0,14-0,46) | Eiweiß-<br>aus-<br>scheid-<br>ung | Elektrophore<br>Ext. - <sup>1</sup>                           | ges. Protein<br>g/l<br>(6,5-8,6,5) | alk.<br>Phosphatase<br>IE/l<br>(52-169) | GOT<br>IE/l<br>(3,6-21,0) |
|--------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| 1. B. K.     | 54 F                     | nein              | 85,9                                      | 1,14                            | -                                 | Alb. 48, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 10,<br>β 18, γ 124 | 62,0                               | 536                                     | 32                        |
| 2. N. H.     | 48 M                     | nein              | 132,2                                     | 1,16                            | -                                 | Alb. 60, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 10,<br>β 19, γ 117 | 67,4                               | 177                                     | 4                         |
| 3. H. O.     | 34 F                     | nein              | 61,3                                      | 1,0                             | Protein-<br>urie                  | Alb. 55, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 11,<br>β 10, γ 18  | 59,8                               | 83                                      | 15                        |
| 4. R. K.     | 74 F                     | nein              | 61,4                                      | 0,84                            | -                                 | Alb. 56, α <sub>1</sub> 14, α <sub>2</sub> 13,<br>β 10, γ 18  | 57,0                               | 118                                     | 7                         |
| 5. K. H.     | 63 M                     | nein              | 82,7                                      | 2,08                            | Protein-<br>urie                  | Alb. 60, α <sub>1</sub> 14, α <sub>2</sub> 11,<br>β 18, γ 17  | 62,0                               | 184                                     | 3                         |
| 6. K. D.     | 25 M                     | nein              | 47,1                                      | 0,98                            | -                                 | Alb. 59, α <sub>1</sub> 14, α <sub>2</sub> 13,<br>β 19, γ 21  | 75,0                               | 151                                     | 17                        |
| 7. T. S.     | 29 M                     | nein              | 114,2                                     | 1,64                            | Protein-<br>urie                  | Alb. 55, α <sub>1</sub> 15, α <sub>2</sub> 15,<br>β 15, γ 20  | 49,2                               | 133                                     | 4                         |
| 8. N. K.     | 66 M                     | nein              | 77,5                                      | 1,26                            | -                                 | Alb. 59, α <sub>1</sub> 15, α <sub>2</sub> 16,<br>β 19, γ 11  | 59,8                               | 135                                     | 3                         |
| 9. Z. W.     | 55 M                     | nein              | 59,3                                      | 0,88                            | -                                 | Alb. 63, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 14,<br>β 10, γ 10  | 65,4                               | 123                                     | 7                         |
| 10. T. R.    | 51 M                     | Decortin          | 42,2                                      | 0,82                            | Protein-<br>urie                  | Alb. 48, α <sub>1</sub> 14, α <sub>2</sub> 13,<br>β 10, γ 25  | 52,9                               | 153                                     | 9                         |
| 11. K. I.    | 52 F                     | Decortin          | 77,8                                      | 1,39                            | -                                 | Alb. 52, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 12,<br>β 10, γ 23  | 87,3                               | 116                                     | 5                         |
| 12. K. H. P. | 38 M                     | nein              | 67,4                                      | 1,44                            | Protein-<br>urie                  | Alb. 60, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 10,<br>β 19, γ 18  | 72,7                               | 133                                     | 4                         |
| 13. G. W.    | 46 F                     | nein              | 82,1                                      | 1,53                            | -                                 | Alb. 56, α <sub>1</sub> 13, α <sub>2</sub> 13,<br>β 10, γ 18  | 62,5                               | 114                                     | 3                         |

Tabelle 2

Klinische Daten der Patienten mit Leberschädigung

Quick-Test

| N a m e       | Alter      | Cortison | Serum-Krea- | Elektrophorese                                                                  | ges.-Protein | alkal.-Phosphatase | GOT        | GPT      | Bilirubin  | ges.       |
|---------------|------------|----------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|------------|----------|------------|------------|
|               | Geschlecht | gabe     | linin mg/l  | Ext.- $\gamma$                                                                  | g/l          | case IE/l          | IE/l       | IE/l     | mg/l       | (TPZ)      |
|               |            |          | (5,6-12,5)  |                                                                                 | (65,5-86,5)  | (52 - 169)         | (3,6-21,0) | (0-20,7) | (2,1-12,8) | (70 - 100) |
| 1. S., H., J. | 48 M       | nein     | 7,2         | Alb.: 35, $\alpha_1$ : 4, $\alpha_2$ : 15, $\beta$ : 18, $\gamma$ : 38          | 64,6         | 151                | 32         | 14       | 182,0      | 74,5       |
| 2. B., W.     | 47 M       | nein     | 6,2         | Alb.: 46, $\alpha_1$ : 6, $\alpha_2$ : 11, $\beta$ : 13, $\gamma$ : 24          | 74,7         | 325                | 22         | 11       | 7,6        | 47,5       |
| 3. M., G.     | 61 M       | nein     | 6,8         | Alb.: 49, $\alpha_1$ : 3, $\alpha_2$ : 11, $\beta$ : 14, $\gamma$ : 28          | 64,7         | 177                | 21,8       | 13       | 17,1       | 58,5       |
| 4. E., K.     | 58 M       | nein     | 8,5         | Alb.: 43, $\alpha_1$ : 4, $\alpha_2$ : 6, $\beta$ : 7, $\gamma$ : 40            | 68,0         | 191                | 48         | 33       | 53,0       | 47,0       |
| 5. S., W.     | 45 M       | nein     | 9,6         | Alb.: 62, $\alpha_1$ : 13, $\alpha_2$ : 10, $\beta$ : 10, $\gamma$ : 15         | 81,1         | 116                | 33         | 15       | 43,0       | 100        |
| 6. S., K.     | 57 M       | nein     | 8,2         | Alb.: 49,5, $\alpha_1$ : 4,5, $\alpha_2$ : 8,6, $\beta$ : 8,9, $\gamma$ : 24,4  | 59,1         | 99                 | 27         | 11       | 14,7       | 59         |
| 7. M., P.     | 67 M       | nein     | 9,6         | Alb.: 37,2, $\alpha_1$ : 13, $\alpha_2$ : 11, $\beta$ : 10, $\gamma$ : 17       | 68,8         | 293                | 10,1       | 4,3      | 37,4       | 80         |
| 8. Q., W.     | 52 M       | nein     | 25,8        | Alb.: 47,6, $\alpha_1$ : 3, $\alpha_2$ : 13 $\beta$ : 13, $\gamma$ : 16         | 74,8         | 437                | 9          | 9        | 89,6       | 55         |
| 9. B., Z.     | 22 M       | nein     | 11,5        | Alb.: 52, $\alpha_1$ : 5, $\alpha_2$ : 7, $\beta$ : 8, $\gamma$ : 28            | 66,8         | 420                | 38,3       | 20,7     | 15,4       | 66         |
| 10. F., Ch.   | 64 F       | nein     | 77,3        | Alb.: 43,4, $\alpha_1$ : 15,7, $\alpha_2$ : 12,1, $\beta$ : 10,8, $\gamma$ : 28 | 59,5         | 830                | 24         | 10       | 96,7       | 69         |
| 11. J., K.    | 29 M       | nein     | 51,1        | Alb.: 46, $\alpha_1$ : 5, $\alpha_2$ : 10, $\beta$ : 10, $\gamma$ : 29          | 55,4         | 303                | 39,1       | 9,3      | 234,0      | 47         |
| 12. N., A.    | 54 F       | nein     | 8,5         | Alb.: 40, $\alpha_1$ : 15, $\alpha_2$ : 11, $\beta$ : 14, $\gamma$ : 24         | 81,0         | 259                | 84         | 56       | 60,8       | 38         |
| 13. J., H.    | 35 M       | nein     | 5,9         | Alb.: 45,9, $\alpha_1$ : 5, $\alpha_2$ : 13, $\beta$ : 14, $\gamma$ : 23        | 64,9         | 254                | 32         | 13       | 69,3       | 47         |
| 14. K., G.    | 51 M       | nein     | 6,1         | Alb.: 45,8, $\alpha_1$ : 6, $\alpha_2$ : 10, $\beta$ : 14,3, $\gamma$ : 23      | 72,1         | 188                | 35,7       | 17,2     | 6,7        | 68         |
| 15. D., W.    | 60 M       | nein     | 6,9         | Alb.: 42,3, $\alpha_1$ : 5,7, $\alpha_2$ : 8,7, $\beta$ : 11,3, $\gamma$ : 32   | 82,8         | 254                | 22         | 7        | 38,4       | 84         |

Tabelle 3    Werte des 120:20 Minuten-Verhältnisses von TSH nach  
TRH-Gabe und  $\Delta$ TSH-Max. bei Patienten mit chronischer  
Nierenerkrankung und schwerer Leberinsuffizienz

| Patient    | Nierenpatienten      | Leberpatienten | Nierenpatienten       | Leberpatienten    |
|------------|----------------------|----------------|-----------------------|-------------------|
| No         | 120:20 Min.          | 120:20 Min.    | $\Delta$ TSH Max.     | $\Delta$ TSH Max. |
|            | Normmittelwert: 0,31 |                | Normmittelwert: 11,54 |                   |
| 1          | 1,09                 | 0,75           | 4,7                   | 10,0              |
| 2          | 0,92                 | 0,42           | 3,6                   | 4,5               |
| 3          | 0,93                 | 0,72           | 1,9                   | 10,0              |
| 4          | 1,12                 | 0,63           | 5,1                   | 5,0               |
| 5          | —*                   | 0,25           | —*                    | 7,2               |
| 6          | —*                   | 0,69           | —*                    | 8,6               |
| 7          | —*                   | 0,82           | 0,97                  | 1,5               |
| 8          | 0,95                 | 0,74           | 1,8                   | 4,3               |
| 9          | 0,88                 | 0,56           | 2,7                   | 7,8               |
| 10         | 0,89                 | 0,52           | —*                    | 3,7               |
| 11         | 1,00                 | 1,02**         | —*                    | 4,0               |
| 12         | 0,97                 | 0,58           | 7,9                   | 7,7               |
| 13         | 0,84                 | 0,68           | 4,1                   | 12,5              |
| 14         |                      | 0,53           |                       | 6,6               |
| 15         |                      | 0,59           |                       | 8,8               |
| Mittelwert | 0,96                 | 0,61           | 3,64                  | 6,83              |

\*Wert nicht bestimmbar

\*\*fraglicher Wert, wurde daher herausgenommen

Tabelle 4      Schilddrüsen-Laborwerte bei chronisch Niereninsuffizienten

| Nierenpatienten | Hamolsky-Test   | T <sub>4</sub> -Test | T <sub>3</sub> -Ria | FT <sub>4</sub> -Index |
|-----------------|-----------------|----------------------|---------------------|------------------------|
|                 | Norm: 0,91-1,21 | Norm: 53-            | Norm: 0,6           | Norm: 49,5             |
|                 |                 | 145 µg/l             | -1,9 ng/l           | -119,8                 |
| 1. B., K.       | 1,09            | 79                   | --*                 | 72,48                  |
| 2. N., H.       | 1,10            | 66                   | --*                 | 60,00                  |
| 3. H., O.       | 1,16            | 100                  | --*                 | 86,21                  |
| 4. R., K.       | 0,88            | 86                   | --*                 | 97,73                  |
| 5. K., H.       | 1,01            | 81                   | --*                 | 80,20                  |
| 6. K., D.       | 1,00            | 93                   | --*                 | 93,00                  |
| 7. T., S.       | 0,77            | 61                   | --*                 | 79,22                  |
| 8. N., K.       | 0,57            | 250                  | --*                 | 438,60                 |
| 9. Z., W.       | 0,89            | 92                   | --*                 | 103,37                 |
| 10. T., R.      | 1,18            | 115                  | --*                 | 97,46                  |
| 11. K., I.      | 0,78            | 61                   | 0,125               | 78,21                  |
| 12. K., H.P.    | 1,01            | 74                   | 0,48                | 73,27                  |
| 13. G., W.      | 1,09            | 79                   | 0,93                | 72,48                  |

\*Serumprobe in Verlust gegangen

Tabelle 5      Schilddrüsen-Laborwerte bei chronisch Leberinsuffizienten

| Leberpatienten | Hamolsky-Test   | T <sub>4</sub> -Test  | T <sub>3</sub> -Ria    | FT <sub>4</sub> -Index |
|----------------|-----------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|                | Norm: 0,91-1,21 | Norm: 53-<br>145 µg/l | Norm: 0,6<br>-1,9 ng/l | Norm 49,5<br>-119,8    |
| 1. S., H.J.    | 0,71            | 65                    | 0,125                  | 91,55                  |
| 2. B., W.      | 1,11            | 116                   | 1,4                    | 104,50                 |
| 3. M., G.      | 1,05            | 111                   | 0,61                   | 105,71                 |
| 4. E., K.      | 0,93            | 78                    | --*                    | 83,87                  |
| 5. S., W.      | 1,03            | 82                    | 1,12                   | 79,61                  |
| 6. S., K.      | 0,94            | 102                   | 0,125                  | 108,51                 |
| 7. M., P.      | 1,02            | 106                   | 0,35                   | 103,92                 |
| 8. Q., W.      | 0,83            | 74                    | 0,31                   | 89,16                  |
| 9. B., Z.      | 1,01            | 55                    | 0,59                   | 54,46                  |
| 10. K., Ch.    | 1,15            | 87                    | 0,28                   | 75,65                  |
| 11. J., K.     | 0,74            | 65                    | 0,125                  | 87,84                  |
| 12. N., A.     | 0,82            | 62                    | 0,125                  | 75,61                  |
| 13. J., H.J.   | 0,91            | 54                    | 0,35                   | 59,34                  |
| 14. K., G.     | 0,98            | 78                    | 1,14                   | 79,59                  |
| 15. D., W.     | 1,03            | 87                    | 0,59                   | 84,47                  |

\*Serumprobe in Verlust gegangen

## Diskussion

Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test ist heute auf dem Gebiet der Schilddrüsenerkrankungen die präziseste und aussagekräftigste Untersuchungstechnik. Durch die Messung der TSH-Konzentration im Serum vor und nach Injektion des Thyreotropin-Releasing-Hormons kann zum ersten Mal der spezifische Effekt der freien Fraktion von Thyroxin und/oder Trijodthyronin an einer Körperzelle gemessen werden. Die Aussagekraft des Thyreotropin-Releasing-Hormon-Testes wird allerdings durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt, wie z.B. durch die Verordnung von Medikamenten (Glucocorticoide). So ist bei Patienten unter Cortison-Therapie und bei Cushing-Patienten trotz einer euthyreoten Stoffwechsellage der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test negativ (33, 34).

Auf Grund der Bedeutung von Niere und Leber bei der Verstoffwechselung und Ausscheidung von TRH, TSH und Schilddrüsenhormonen wurde im Rahmen dieser Dissertation bei Leber- und Nierenpatienten der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test durchgeführt und die dabei ermittelten Daten mit denen von Normalpersonen gleichen Alters und gleichen Geschlechts verglichen. Dabei wurde allen Patienten und Normalpersonen 400 µg TRH injiziert, um eine maximale Stimulation der TSH-Sekretion zu erreichen (3, 15, 16, 17, 18, 35).

### a) TSH-Stoffwechsel

Bereits 1963 stellte Bakke (36) anhand von Rattenversuchen fest, daß TSH, nachdem es den Blutstrom verlassen hat, sich in Schilddrüse, Leber, Hypothalamus und Niere anreichert. Nach Injektion von TSH zeigt sich bei Tieren nach Unterbindung der Arteria renalis eine deutlich verlängerte TSH-Retention. Dieser Befund beweist, daß die Niere eine wesentliche Rolle in der TSH-Elimination spielt. Die tiereperimentellen Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe zeigen ferner, daß TSH von der Niere gegenüber einem Konzentrationsgefälle aus dem Serum aktiv angereichert wird.

In Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Daten stellt Bakke bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eine deutliche Verlängerung der TSH-Verweildauer im Plasma fest (37).

Bei Studien über die Plasmahalbwertszeit radioaktiv markierten TSH's zeigt Cuttelod (38) bei Nierenpatienten eine Verlängerung, wobei die Werte der Nierenkranken im Gegensatz zu den Leberpatienten besonders stark von der Norm abweichen. Weiterhin ist die TSH-Clearance-Rate in Übereinstimmung mit Beckers et al. (39) bei schwerer Niereninsuffizienz stark erniedrigt.

#### b) TRH-Stoffwechsel

1971 untersuchten Redding und Schally (21) bei Ratten und Mäusen die Organverteilung radioaktiv markierten TRH's. Nach i.v. Gabe von mit  $^{14}\text{C}$ - und  $^3\text{H}$ -markiertem TRH zeigte sich eine starke Akkumulation von Radioaktivität in der Niere, gefolgt von Leber und Hypophyse.

1972 machten Dupont et al. (23) ebenfalls Untersuchungen an Ratten und Mäusen über die Organverteilung von mit  $^{14}\text{C}$ - und  $^3\text{H}$ -markiertem TRH. Sie fanden sich mit hohen Radioaktivitäten in Niere, Hypophyse und Leber in gutem Einklang mit Redding et al. und wiesen darauf hin, daß auf Grund der hohen radioaktiven Akkumulation in der Niere TRH wohl hauptsächlich dort abgebaut werde, während die Leber mit weitaus geringeren Werten an zweiter Stelle der TRH-Elimination stehe.

Rothenbuchner et al. (40) gelang es,  $^{14}\text{C}$  und  $^3\text{H}$ , die zur radioaktiven Markierung von TRH benutzt wurden und eine große meßtechnisch bedingte Fehlerbreite aufwiesen, durch  $^{125}\text{J}$  auszutauschen. Bei anschließender Messung der Organverteilung nach i.v. Gabe von  $^{125}\text{J}$ -TRH an Mäusen zeigte sich eine starke Aktivitätsanreicherung in der Hypophyse, und in den Nieren zeigte sich eine hohe Speicherungsrate mit hoher Urinausscheidungsrate. Der Radioaktivitätsgehalt der Leber war auch erhöht, jedoch im Vergleich zur Niere deutlich geringer.

Auch Virkunen et al. (25) beschäftigten sich mit Verteilung und Ausscheidung von  $^{125}\text{J}$ -TRH bei der Maus. Sie stellten eine starke Anreicherung von TRH in Niere und Urin fest, wobei das TRH-Maximum im Urin 5 Minuten nach Injektion erreicht wurde.

1972 untersuchten Leppäluoto et al. (24) die TRH-Elimination beim Menschen. Nach i.v. Gabe von  $0,2\text{ mg}$  TRH an euthyreote Patienten kam es 5 Minuten lang zu einem deutlichen TRH-Abfall im Plasma, der sich dann bis zur 15. Minute verlangsamte, und im Gegensatz dazu zu einem merklichen TRH-Anstieg im Urin bis zur 15. Minute. Die maximalen TRH-Urinwerte überstiegen die Plasmawerte um das 500-fache. Das schnelle Erscheinen im Urin von TRH ist augenscheinlich auf die Unfähigkeit der Niere, dieses Hormon zu reabsorbieren, zurückzuführen.

Lassiri (41) bestätigt in seiner Arbeit, bei der er nach i.v. Gabe von TRH unter anderem TRH-Plasmakonzentration, TRH-Urinkonzentration und TRH-Halbwertszeit bestimmte, die vorangegangenen Ergebnisse und unterstreicht damit die Wichtigkeit der Niere im TRH-Stoffwechsel.

#### c) Schilddrüsenhormonstoffwechsel

Um die Rolle der Leber für den Schilddrüsenstoffwechsel zu untersuchen bestimmten Chopra et al. (42) bei 23 euthyreoten Patienten mit Lebercirrhose u.a. Serum- $\text{T}_4$ , freies  $\text{T}_4$ , Serum- $\text{T}_3$  und Serum- $\text{TSM}$ . Sie stellten fest, daß das Gesamtthyroxin gering erniedrigt war, wogegen die freie  $\text{T}_4$ -Konzentration signifikant höher als die Normwerte erschien. Mangelnde Bindung des Thyroxins an Trägerproteine und die aus einer Lebercirrhose resultierende Dysproteinämie werden als Hauptgrund für die anormalen Thyroxinwerte angesehen. Die  $\text{T}_3$ -Werte sind bei Lebercirrhotikern merklich niedriger als bei der gesunden Kontrollgruppe. Cuttloff et al. und Nomura et al. (43) kamen in ihren Arbeiten zu ähnlichen Ergebnissen. Chopra et al. und Nomura et al. schließen daraus, daß auf Grund der verminderten Leberfunktion bei Cirrhosepatienten die periphere Konversion  $\text{T}_4 \rightarrow \text{T}_3$  gestört ist. In neuerer Zeit konnte diese Vermutung erhärtet werden: Befunde von Chopra et al. (41) und Befunde aus unserer Arbeitsgruppe

(unveröffentlicht) zeigen, daß bei Patienten mit Lebercirrhose T4 verstärkt in reverse-T3 und nicht in T3 umgewandelt wird. Da die Patienten klinisch und nach den Ergebnissen des TRH-Tests euthyreot sind, glauben Chopra et al., daß T4 neben seiner Aufgabe als Prohormon für T3 auch eine selbstständige Hormonfunktion zukommt.

Übereinstimmend berichten Hrubesch et al. (45) und Ramirez et al. (46) bei niereninsuffizienten Patienten vor der Dialyse über einen normalen Gesamtthyroxinwert und einen sich ebenfalls im Normbereich befindenden Serum-T3-Wert, so daß die Schilddrüsenhormonspiegel durch eine Niereninsuffizienz ohne nephrotisches Syndrom nicht deutlich beeinträchtigt erscheinen dürften.

#### Diskussion der eigenen Resultate

Bevor die in unserem Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test gewonnenen Resultate erläutert werden, seien die Schwierigkeiten erwähnt, die sich im Vergleich mit dem Normalkollektiv von Wenzel et al. ergeben. In seiner Arbeit hat dieser Autor auf Grund seiner Ergebnisse unter anderem gefordert, bei den TSH-Werten des TRH-Stimulationstestes sowohl Alter als auch Geschlecht der einzelnen Personen zu berücksichtigen. Da wir leider mit unseren 2 Kollektiven zu je 13 und 15 Patienten keine große Personenzahl zur Verfügung hatten, können wir diese Unterteilung nur in begrenztem Umfang nachvollziehen und müssen uns hauptsächlich nach dem Mittelwert der Gruppen richten. Aus diesem Grund ist auch eine Signifikanzberechnung nicht sinnvoll, sondern am aussagekräftigsten ist eine rein deskriptive Beschreibung mit Aufzeigen der Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung.

Folgende von uns bei leber- und niereninsuffizienten Patienten gemachte Feststellungen sind aufschlußreich:

Geht man von den Mittelwerten des Normalkollektives mit seinen Standardabweichungen aus, so halten sich die TSH-Basalwerte bei allen Lebercirrhotikern und bei 9 Nierenkranken formal im Normalbereich. Diese Aussage wird dadurch eingeschränkt, daß selbst mit den empfindlichen Immunoassays infolge zu geringer Empfindlichkeit auch bei einem Teil der

Normalpersonen der basale TSH-Spiegel nicht meßbar ist.

4 niereninsuffiziente Patienten weisen keine verwertbaren Meßwerte auf (negativer TRH-Test), wobei sich bei 2 von ihnen diese Tatsache durch eine längere Cortisonbehandlung erklären läßt. Bei beiden Patientengruppen ist ein mäßig verzögerter TSH-Anstieg festzustellen. Der Mittelwert  $\Delta$ TSH-Max. liegt in beiden Patientengruppen deutlich unter dem  $\Delta$ TSH-Max.-Normalwert, wobei die Mittelwerte der Nierenpatienten allgemein niedriger als die der Lebercirrhotiker liegen, ohne daß aus den erwähnten Gründen eine Signifikanzberechnung erfolgen könnte.

Der verzögerte TSH-Abfall zeigt sich bei beiden Mittelwertskurven, ist jedoch bei den Lebercirrhotikern noch stärker ausgeprägt als bei den niereninsuffizienten Patienten.

Als Hauptaussage unserer Untersuchungen bei niereninsuffizienten- und lebercirrhotischen Patienten gilt, daß bei beiden Patientengruppen die Tendenz zu einem leicht verzögerten  $\Delta$ TSH-Max. und zu einem allgemein verzögerten TSH-Abfall besteht, wobei 2 niereninsuffiziente Patienten ohne hyperthyreote Stoffwechsellaage einen negativen TRH-Test ohne ausreichende Erklärung zeigen. Allerdings zeigen sich auch bei Normalpersonen in 2 % - 3 % "negative" TRH-Teste; in diesen Fällen dürfte der scheinbar fehlende TSH-Anstieg nach TRH-Gabe, bedingt durch unspezifische Störfaktoren im Serum, das Ergebnis des TRH-Testes verfälschen.

Die Arbeit von Pokroy et al. befaßt sich ebenfalls mit der Thematik der TSH-Antwort auf intra-venöse Gabe von TRH bei Patienten mit Lebercirrhose und Niereninsuffizienz (47). Einer Kontrollgruppe, bestehend aus 8 Erwachsenen mit normaler Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion standen eine Gruppe von 10 Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und eine Gruppe von 8 Erwachsenen mit manifester Lebererkrankung gegenüber. Jeder Patient erhielt eine 250  $\mu$ g Dosis synthetischen TRH's i.v., und nach Entnahme eines 0-Minutenwertes wurde ihm nach 20, 60 und 120 Minuten durch Venenpunktion Blut entnommen.

Da Pokroy et al. weder Mittelwerte noch Standardabweichungen bestimmt haben, fallen exakte Vergleiche mit unserer Arbeit schwer. So hat z.B. ein Vergleich der  $\Delta$ TSH-Max.-Größen untereinander wenig Sinn. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen fanden Pokroy et al. keine zeitliche Verzögerung des TSH-Anstiegs bei Patienten mit Lebercirrhose. Abgesehen von diesem Unterschied stimmen wir mit Pokroy et al. darin überein, daß die Niereninsuffizienten ein verzögertes  $\Delta$ TSH-Max. bieten, die Basalwerte bei beiden Patientengruppen im Normalbereich liegen, und daß wir sowohl bei den Niereninsuffizienten als auch bei den Lebercirrhotikern einen deutlich verzögerten TSH-Abfall feststellen können.

Im Gegensatz zu unserer Studie stellt Cuttelod einen Anstieg des basalen Plasma-TSH-Spiegels fest, der - bei den Nierenkranken nicht so deutlich wie bei den Leberpatienten - immerhin erkennbar ist. Da er trotz niedriger Sekretionsrate bei chronisch Niereninsuffizienten besteht, führt er ihn auf die Zerstörung des Nierengewebes, einhergehend mit erniedrigter Clearancerate und verlängerter TSH-Plasmahalbwertszeit, zurück.

Bei den Lebercirrhotikern ging der erhöhte basale Plasma-TSH-Spiegel mit einem deutlichen Anstieg der Sekretionsrate einher. Cuttelod führt diese Tatsache jedoch nicht so sehr auf eine Änderung im Katabolismus, einhergehend mit Veränderungen des Lebergewebes, zurück, sondern glaubt vielmehr - zumal das Verteilungsvolumen gegenüber der Kontrollgruppe stark erhöht ist - an vasculäre, vom Verteilungsvolumen herrührende Veränderungen. Um einen konstanten Plasmaspiegel zu halten, müßte die Hypophyse auf Grund des großen Verteilungsvolumens mehr TSH sezernieren.

Zwar findet der Autor auch die TSH-Clearance erhöht, sie steht jedoch in keinem Verhältnis zur stark erhöhten Sekretionsrate, so daß unter Berücksichtigung der verlängerten TSH-Plasmahalbwertszeit bei Lebercirrhotikern ein verzögerter TSH-Abfall erklärlich erscheinen könnte. Cuttelod mißt der Leber keine herausragende Rolle im TSH-Katabolismus zu, auf keinen Fall eine so wichtige Aufgabe wie der Niere.

Wasegawa et al. (48), die sich bei 9 Niereninsuffizienten Patienten mit der TSH-Antwort auf den TRH-Stimulationstest beschäftigten (gleiche Methodik wie bei uns), stellten bei ihren Patienten - obwohl im Normalbereich liegend (von nicht meßbar bis 6  $\mu$ U/ml TSH) - einen signifikant im Vergleich zum Normalkollektiv erhöhten basalen TSH-Spiegel fest. Bei einer so geringen Patientenzahl und bei anderen uns bekannten wichtigen Parametern für den basalen TSH-Spiegel (Alter, Geschlecht) dürfte jedoch eine Allgemeingültigkeit dieser Aussage zu bezweifeln sein. Wir stimmen jedoch mit dem Autor in einer Verzögerung und Erniedrigung des  $\Delta$ TSH-Max.-wertes und einem verlangsamten TSH-Abfall überein. Als Grund für den erhöhten basalen TSH-Spiegel und den verzögerten TSH-Abfall wird die geringe Fähigkeit des geschädigten Nierengewebes, TSH zu inaktivieren, die abfallende renale TSH-Exkretionsfähigkeit, die länger dauernde TRH-Wirkung durch nachlassende renale TRH-Exkretion und eine geringere TRH-Inaktivierung durch zerstörtes Nierengewebe diskutiert.

Undiskutiert blieb bislang die Suche nach einer Erklärung für die beiden negativ ausgefallenen TRH-Stimulationsteste bei 2 Niereninsuffizienten Patienten:

Als Ansatz einer Erklärung mag die Arbeit von Frankhauser et al. (49) dienen. Diese Autoren glauben, bei 11 der 33 von ihnen untersuchten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf Grund von Achillessehnenreflexzeit, PBJ-Bestimmung, Hamolsky-Test und Grundumsatzbestimmung eine Hypothyreose festgestellt zu haben, die jedoch relativ diskret zu sein scheint. Auf Grund eines erniedrigten basalen TSH-Gehaltes und des pathologischen Metopiron-Testes vermuten die Autoren, daß es sich um eine sekundäre Hypothyreose hypophysären Ursprungs handelt, die durch die anhaltende Urämie bei chronischer Niereninsuffizienz hervorgerufen sein soll. Die TSH-Sekretion der Hypophyse müßte so gering sein, daß auch der verlangsamte Abbau durch die Niere keine Plasma-TSH-Spiegelerhöhung bewirken könnte, dürfte andererseits jedoch nicht so ausgeprägt sein, daß es zu einer Verminderung der Schilddrüsenhormonsekretion kommt, da bei unseren Niereninsuffizienten die T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Werte vorwiegend im Normalbereich liegen.

Die vorliegenden Studien lassen auf jeden Fall erkennen, daß der konventionelle TRH-Stimulationstest bei Lebercirrhotikern und Niereninsuffizienten unter besonderen Gesichtspunkten beurteilt werden muß.

Wir konnten feststellen, daß bei Lebercirrhotikern - trotz deutlich pathologischen T<sub>3</sub>-Werten- durchaus verwertbare TSH-Ergebnisse beim TRH-Test erzielt werden, wobei allerdings wie bei den Niereninsuffizienten Patienten ein leicht verzögerter TSH-Anstieg, ein erniedrigtes  $\Delta$ TSH-Max. und ein verzögerter TSH-Abfall zu beachten sind. Es scheint daher sinnvoll, zur exakten TSH-Verlaufskontrolle nicht nur den 30-Minuten-Wert, sondern auch den 40- und 60-Minutenwert zu bestimmen.

Ein negativer TRH-Test (der zum Beispiel bei Niereninsuffizienten auftritt) kann durch eine Cortisonbehandlung bedingt sein ; es sollte aber auch besonders bei chronischen Niereninsuffizienten an eine relativ diskret auftretende Hypothyreose hypophysären Ursprungs gedacht werden.

### Zusammenfassung

Auf Grund der von vielen Autoren hervorgehobenen Bedeutung von Niere und Leber auf den TRH- und TSH-Stoffwechsel führen wir in dieser Promotionsarbeit mit Hilfe des TRH-Stimulationstestes Untersuchungen über die Normalabweichungen der TSH-Werte bei 13 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und 15 Lebercirrhotikern durch. Die Resultate dieser Untersuchungen werden mit den von Wenzel et al. aufgestellten Ergebnissen eines Normalkollektivs verglichen, bei dem 78 Normalpersonen beiderlei Geschlechts einer TSH-Messung nach dem TRH-Stimulationstest unterworfen wurden.

In unserer Studie zeigt sich, daß die basalen TSH-Serum-Mittelwerte bei beiden Patientengruppen im Normalbereich liegen. Bei beiden Patientenkollektiven ist die Tendenz zu einem leicht verzögerten TSH-Anstieg festzustellen, wobei der Mittelwert  $\Delta$ TSH-Max. in beiden Fällen unter dem Normalwert bleibt. Sowohl die Patienten mit Niereninsuffizienz als auch die Patienten mit Lebercirrhose weisen einen verzögerten TSH-Abfall auf.

4 TRH-Teste bei Nierenpatienten fallen negativ aus, ohne daß ein Anhalt für eine Hyperthyreose besteht; 2 dieser Patienten wurden langfristig mit Cortison behandelt.

Die vorliegende Studie läßt erkennen, daß der konventionelle TRH-Test bei Niereninsuffizienten und Lebercirrhotikern durchaus verwertbare Ergebnisse bringt, daß er jedoch bezüglich TSH-Anstieg,  $\Delta$ TSH-Max. und TSH-Abfall mit gewissen Einschränkungen gesehen werden muß.

Bei negativ verlaufenden TRH-Testen ohne Anhalt für eine Hyperthyreose sollte das Bestehen einer Cortisonbehandlung überprüft werden und u.U. an eine relativ diskret auftretende Hypothyreose hypophysären Ursprungs gedacht werden.

# Literaturverzeichnis

1. Sairam, M.R., Choh Hao Li:  
Human Pituitary Thyrotropin: Primary Structure of  
the Hormone Specific  $\beta$  Subunit.  
Biochem. Biophys. Res. Comm. 54 (1), 426-431 (1973)
2. Field, J.B.:  
Thyroid-Stimulating Hormone and Cyclic Adenosine  
3', 5'-Monophosphate in the Regulation of Thyroid  
Gland Function.  
Metabolism. Vol. 24 No. 3 (March), 1975
3. Fleischer, N. Burgus, R., Vall, W., Dunn, T., Guillemin, R.:  
Preliminary Observations on the Effect of Synthetic  
Thyrotropin Releasing Factor on Plasma Thyrotropin  
Levels in Man.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31 (1), 109-112 (1970)
4. Snyder, P.J., Utiger, R.D.:  
Inhibition of Thyrotropin Response to Thyrotropin-  
Releasing Hormone by Small Quantities of Thyroid  
Hormones.  
J. Clin. Invest. 51, 2077-2084 (1972)
5. Averill, R.L.W.:  
Depression of Thyrotropin Releasing Factor Induction  
of Thyrotropin Release by Thyroxine in Small Doses.  
Endocrinology 85 (1), 67 (1969)
6. Boler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, C.Y., Schally,  
A.V.:  
The Identity of Chemical and Hormonal Properties of  
the Thyrotropin-Releasing Hormone and Pyroglutamyl-  
Histidyl-Proline-Amide.  
Biochem. Biophys. Res. Comm. 37 (4), 705-710 (1969)
7. Mitnick, M., Reichlin, S.:  
Enzymatic Synthesis of Thyrotropin-Releasing Hormone  
(TRH) by Hypothalamic TRH Synthetase.  
Endocrin. 91 (1972) 1145-1153
8. Grimm, Y., Reichlin, S.:  
Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH): Neurotrans-  
mitter Regulation of Secretion by Mouse Hypothalamic  
Tissue in Vitro.  
Endocrin. 93 (1973) 626-631
9. Guillemin, R., Sakiz, E., Ward, D.N.:  
Further Purification of TSH-Releasing-Factor (TRF)  
from Sheep Hypothalamic Tissues, with Observations  
on the Amino Acid Composition.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 1132 (1965)
10. Schally, A.V., Arimura, A., Bowers, C.Y., Kastin, A.J., Sa-  
wano, S., Redding, T.W.:  
Hypothalamic Neurohormones Regulating Anterior Pitui-  
tary Function.  
Rec. Progr. Horm. Res. 24, 497 (1968)

11. Gillessen, D., Felix, A.M., Lergier, W., Studer, R.O.:  
Synthese des Thyrotropin-Releasing-Hormones (TRH)  
und verwandter Peptide.  
Helv. Clin. Acta 53,63 (1970)
12. Wenzel, K.W., Meinhold, H., Herpich, M., Adlkofer, F.,  
Schleusner, H.:  
TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsab-  
hängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen.  
Klin.Wschr. 52, 722-727 (1974)
13. Azizi, F., Vagenakis, A.G., Portnay, G.J., Rapoport, B.,  
Ingbar, S.H., Braverman, L.W.:  
Pituitary-Thyroid Responsiveness to Intramuscular  
Thyrotropin-Releasing Hormone based on Analyses of  
Serum Thyroxine, Tri-Jodthyronine and Thyrotropin  
Concentrations.  
New Engl. J. Med. 292 (6), 273-277 (1975)
14. Snyder, P.J., Utiger, R.D.:  
Response to Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) in  
Normal Man.  
J. Clin. Endocr. 34, 380, (1972)
15. Bowers, C.Y., Schally, A.V., Schalch, D.S., Gual, C., Kastin  
A.J., Folkers, K.:  
Activity and Specificity of Synthetic Thyrotropin-  
Releasing-Hormone in Man.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 39 (3), 352-355 (1970)
16. Horster, F.A., Wildmeister, W.:  
Klinische Bedeutung des synthetischen TRH.  
Dtsch. med. Wschr. 96 (4), 175-176 (1971)
17. Ormston, B.J., Kilborn, J.R., Garry, R., Amos, J., Hall, R.:  
Further Observations on the Effect of Synthetic  
Thyrotropin-Releasing-Hormone in Man.  
Brit. Med. 1971/2, 199-202
18. Von Zur Mühlen, A., Hesch, R.D., Emrich, D. Creutzfeldt,  
W.:  
Wirkung von synthetischem "thyreotropin releasing  
factor" auf Plasmaspiegel von thyreotropem Hormon  
und Wachstumshormon bei Gesunden, Patienten mit  
Hyperthyreose und primärer Hypothyreose.  
Dtsch. Med. Wschr. 95 (52), 2623-2624 (1970)
19. Shenkman, L., Mitsuma, T., Suphavai, A., Hollander, S.Ch.:  
Triiodothyronine and Thyroid-Stimulation Hormone  
Response to Thyrotropin-Releasing Hormone. A New  
Test of Thyroidal and Pituitary Reserve.  
Lancet 1972/1 (7742), 111-113
20. Von Zur Mühlen, A. Emrich, D., Hesch, R.D., Kövverling, J.:  
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreo-  
tropin-Sekretion beim Menschen.  
Acta endocrinol. (Copenhagen) 68 (4), 669-685 (1971)

21. Redding, T.W., Schally, A.V.:  
The Distribution of Radioactivity Following the Administration of Labeled Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Rats and Mice.  
Endocrin., Vol. 89, No 4, 1075-1081 (1971)
22. Nair, R.M.G., Redding, T.W., Schally, A.V.:  
Site of Inactivation of Thyrotropin-Releasing Hormone by Human Plasma.  
Biochem. 10 (19), 3621-3624 (1971)
23. Dupont, A., Labrie, F., Pelletier, G., Puviani, R.:  
Organ Distribution of Thyrotropin-Releasing Hormone. General and Comparative Endocrin. 19, 522-526, (1972)
24. Leppäluoto, J., Virkkunen, P., Lybeck, H.:  
Elimination of TRH in Man.  
The Journal of Clin. Endocrin. and Metabolism. Vol. 35, No 3, (1972)
25. Virkkunen, P., Leppäluoto, J., Lybeck, H.:  
The Distribution and Elimination of 125 J-Labelled Thyrotropin-Releasing Hormone in the Mouse.  
Horm. Met. Res. 4 (1972) 506-507
26. Odell, W.D., Wilber, J.F., Paul, W.E.:  
Radioimmunoassay of Thyrotropin in Human Serum.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 25 (1965) 1179-1188
27. Utiger, R.D.:  
Radioimmunoassay of Human Plasma Thyrotropin.  
J. Clin. Invest. 44 (1965) 1277-1286
28. Bogner, U.:  
Methodik und klinische Anwendung der radioimmunologischen Bestimmung von schilddrüsenstimulierendem Hormon. (TSH).  
Dissertation vom 28.8.1974
29. Greenwood, F.C., Hunter, W.M., Glover, J.S.:  
The Preparation of 131 J-Labelled Human Growth Hormone of High Specific Radioactivity.  
Biochem. J. 89 (1963) 114-123
30. Hales, C.N., Randle, P.J.:  
Immunoassay of Insulin with Insulin-Antibody Precipitate  
Biochem. J. 88 (1963) 137-146
31. Morgan, C.A., Sorenson, R.L., Lazarow, A.:  
Further Studies of an Inhibitor of the two Antibody Immunoassay Systems.  
Diabetes 13 (1964) 579-584
32. Meinhold, H., Wenzel, K.W.:  
Zur Methodik der direkten radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin im Serum.  
Klin. Chem. Klin. Biochem. 12. Jahrg. 1974, 477-486

33. Masato Otsuki, Masahito, Da Koda, Shigeak Baba:  
Influence of Glucocorticoids on TRF-Induced TSH  
Response in Man.  
Endocrinol. 36, 95, 1973
34. Kuku, S.F., Child, D.F., Nader, S., Fraser, T.R.:  
Thyrotrophin and Prolactin Responsiveness to Thy-  
rotrophin Releasing Hormone in Cushing's Disease.  
Clin. Endocrinol. 4, 437-442 (1975)
35. Waldhäusl, W.:  
Untersuchungen über die Wirkung von Thyrotropin  
Releasing Hormone (TRH)  
Wiener klinische Wochenschrift 84 (25) 412-416,  
(1972)
36. Bakke, J.L.:  
The Distribution and Metabolic Fate of Thyrotropin,  
in Werner SC (ed): Thyrotropin, Proceedings of the  
Conference on Thyrotropin.  
New York, The Endocrine Study Section, NIH, 1963,  
p. 95
37. Bakke, J.L., Laurence, N.:  
Disappearance Rate of Exogenous Thyroid-Stimula-  
ting Hormone (TSH) in Man.  
J. Clin. Endocrin. Metab. 22, 352 (1962)
38. Cuttelod, S., Lemarchand-Béraud, Th., Magnenat, P., Perret,  
Cl., Poli, S., Vannotti, A.:  
Effect of Age and Role of Kidneys and Liver on  
Thyrotropin Turnover in Man.  
Metabolism. Clinical and Experimental, Vol. XXIII,  
No 2, Feb. (1974)
39. Beckers, C., Machiels, J., Soye, C., Cornette, C.:  
Metabolic Clearance Rate and Production Rate of  
Thyroid-Stimulating Hormone in Man.  
Horm. Metab. Res. 3: 34-36 (1971)
40. Rothenbuchner, G. Birk, J. Loos, U. Raptis, S., Fletcher,  
S., Pfeiffer, E.F.:  
Untersuchungen mit 125 J-markiertem synthetischen  
TRH.  
Klin. Wochenschrift, 51, 412-414, (1975)
41. Bassiri, R.M., Utiger, R.D.:  
Metabolism and Excretion of Exogenous Thyrotropin  
Releasing Hormone in Humans.  
J. Clin. Invest. 52: 1616-1619 (1973)
42. Chopra, I.J. Solomon, D.H., Chopra, U., Young, R.T., Chua  
Teco, G.N.:  
Alterations in Circulating Thyroid Hormones and  
Thyrotropin in Hepatic Cirrhosis: Evidence for  
Euthyroidism Despite Subnormal Serum Triiodothy-  
ronine.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 501-511 (1974)

43. Nomura, S., Pittman C.S., Chambers, J.B., Buck, M.W., Shimizu, T.:  
Reduced Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in Patients with Hepatic Cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 56, 643-652 (1975)
44. Chopra, I.J. Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M., Solomon D.H.:  
Reciprocal Changes in Serum Concentrations of 3, 3', 5'-Triiodothyronine (Reverse T3) and 3,3',5'-Triiodothyronine (T3) in Systemic Illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 (6), 1043-1049 (1975)
45. Hrubesch, M. Wagner, H. Stürmer, H., Böckel, K., Vosberg, H. Grote, G. Wessels, F., Loew, H.:  
Hypophysen-Schilddrüsen-Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter intermittierender Hämodialyse. *Med. Welt* 24 (40), 1532-1534 (1973)
46. Ramirez, G., Jubiz, W., Gutsch, C.F., Bloomer, H.A., Siegler, R. Koleff, W.J.:  
Thyroid Abnormalities in Renal Failure. October 1973, *Annals of Internal Medicine*, Volume 79, Number 4
47. Pokroy, N., Epstein, S. Hendricks, S., Pimstone, B.:  
Thyrotropin Response to Intravenous Thyrotropin Releasing-Hormone in Patients with Hepatic and Renal Disease. *Horm. Metab. Res.* 6 (1974) 132-136
48. Hasegawa, K., Matsushita, Y., Otomo, S., Hamada, N., Nishizawa, Y., Okamoto, T., Morii, H., Wado, M.:  
Abnormal Response of Thyrotrophin and Growth Hormone to Thyrotrophin Releasing Hormone in Chronic Renal Failure. *Act. Endocrin.* 79 (1975) 635-643
49. Frankhauser, S., Zeyer, J., Huber, D., Reubi, F.:  
Le retentissement de l'insuffisance rénale sur l'appareil endocrinien et plus spécialement sur la fonction thyroïdienne. *J. Urol. Nephrol.* (Paris) 73: 767, (1967)



Herrn Professor Dr.Horst Schleusener danke ich für die  
Überlassung des Themas dieser Arbeit. Herrn Dr.Harald Meinhold  
und Herrn Professor Dr.Schleusener danke ich für ihre Anregungen  
und vielseitige Unterstützung.



### Lebenslauf

Am 5.10.1948 wurde ich als Tochter des Ehepaares Dr. Arnold Krimphove und seiner Ehefrau Ursula, geb. Wilbers in Münster (Westfalen) geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich dort die Volksschule, von 1959 bis 1967 das Neusprachliche Mädchengymnasium und bestand dort am 3.7.1967 mein Abitur. Zum Wintersemester 1968/69 begann ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und bestand dort am 21.2.1975 mein medizinisches Staatsexamen. Nach meiner Medizinalassistentenzeit auf der Chirurgie, Inneren, Anästhesie und Kinderabteilung erlangte ich am 30. April 1976 meine Approbation und beendete anschließend meine Doktorarbeit.





